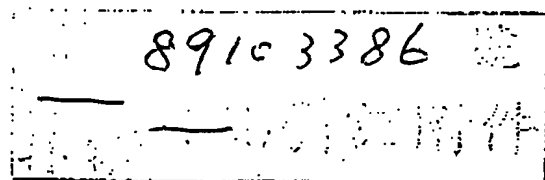


Soft capsule of gynostemma pentaphylla total glycoside and its preparing technology

Patent Number: CN1136446
Publication date: 1996-11-27
Inventor(s): JIZHONG FENG (CN); ZHENHE GUO (CN)
Applicant(s): ZHANG RENBAO (CN)
Requested Patent: CN1136446
Application Number: CN19950105896 19950525
Priority Number(s): CN19950105896 19950525
IPC Classification: A61K35/78; A61K9/48
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

The soft capsule is composed of bag shell and bagged liquid, the bag shell contains gelatin, glycerin, polyglycol-400, distilled water and nipagin A ester. The sagged liquid contains gynostemma pentaphylla total glycoside, polyglycol-400 and propyleneglycol. The prepared two kinds of liquid enter the soft capsule forming machine to make into medicinal grains. Said invention not only preserves the medicinal value of the gynostemma pentaphylla total glycoside but also overcomes the productive shortage of the tablet preparation, the crumble time limit in humanbody is shortened, the biological utility factor is raised.



[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1136446A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95105896.7

[51]Int.Cl⁶

A61K 35/78

[43]公开日 1996年11月27日

[22]申请日 95.5.25

[71]申请人 张仁保

地址 710068陕西省西安市陵园路中段23号

共同申请人 房继忠 郭振鹤

[72]发明人 房继忠 郭振鹤

[74]专利代理机构 陕西省发明专利服务中心

代理人 吕宏

A61K 9/48

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 绞股蓝总甙软胶囊及其制备工艺

[57]摘要

本发明公开了一种绞股蓝总甙软胶囊新剂型及其制备工艺。该软胶囊由囊壳和囊化液组成，其中囊壳中含有明胶、丙三醇、聚乙二醇—400、蒸馏水及尼泊金甲脂；囊化液中含有绞股蓝总甙、聚乙二醇—400和丙二醇，将配制好的二种液体进入软胶囊成型机中制成药粒。本发明既保留了绞股蓝总甙的药用价值，又克服了片剂的剂型及生产中的不足，其在人体内崩解时限大大缩短，提高了生物利用率，是一种绞股蓝总甙较理想的新剂型。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1、一种绞股蓝总甙软胶囊，其特征在于该软胶囊是由囊壳和囊化液构成，其中

1.1 囊壳中含有各组份的重量百分比为：

明 胶	46.2	丙三醇	16.27
聚乙二醇-400	2.32	尼泊金甲脂	0.37
蒸馏水	34.84		

1.2 囊化液中含有各组份的重量百分比为：

绞股蓝总甙	20	聚乙二醇-400	72
丙二醇	8		

2、如权利要求1所述的软胶囊， 其特征在于所说的绞股蓝总甙为液态。

3、一种制备权利要求1所述软胶囊的工艺， 包括将囊化液及囊壳液采用旋转模法在软胶囊成型机中制成软胶囊药粒， 其特征在于

3.1囊壳液的配制：

按处方量取明胶粒与相当于明胶粒重量0.5-1.4倍的蒸馏水进入具有搅拌减压装置的夹层不锈钢水浴锅内，温度控制在10-21℃不断搅拌，待明胶粒膨胀后加热至50-71℃使明胶粒全部溶解并过滤，在搅拌滤液的同时按量加入丙三醇、聚乙二醇-400及尼泊金甲脂混合均匀，保温静置或减压脱泡待用；

3.2囊化液的配制：

按处方量取聚乙二醇-400和丙二醇混合，另取绞股蓝总甙细粉置入夹层不锈钢水浴锅内，加入混合液搅拌加热至62-98℃，待绞股蓝总甙细粉溶解后过滤，滤液静置或减压脱泡待用。

4、如权利要求3所述的制备工艺， 其特征是所说的囊壳液的粘度为35-40毫泊。

说明书

绞股蓝总甙软胶囊及其制备工艺

本发明涉及一种绞股蓝总甙软胶囊及其制备工艺，属于胶囊制备技术。

随着人们生活水平的提高和传统习惯的影响，因膳食摄取的热能过剩而导致高血脂症、肥胖症、糖尿病患者愈来愈多，严重地威胁着中老年人乃至青少年的身体健康。据调查结果表明，国、内外这几类病的患者数量呈逐年增长趋势，已成为社会和家庭非常关注的重要问题。

七十年代以来，日本对绞股蓝进行了多方面研究，已提取出50多种皂甙，其中有几种与人参皂甙在化学结构上完全相同，具有多种药理活性。临床研究证明，绞股蓝具有明显的强壮作用和抗疲劳、延长细胞寿命、降低血脂水平以及治疗多种癌症等作用，对于癌症、溃疡、偏头痛等症有一定的防治作用。自我国卫生部1987年9月按新药(中药)二类批准生产绞股蓝总甙片以来，广泛应用于防治高血压、高血脂、胃溃疡等症取得了一定的疗效。陕西省安康地区中药厂生产的绞股蓝总甙片经临床观察381例高血脂症患者与对照组进行对比，结果表明：绞股蓝总甙片在降低血清胆固醇、甘油三脂及低密度脂蛋白胆固醇、升高高密度脂蛋白胆固醇方面疗效显著，总有效率为94.8%。但由于绞股蓝总甙片为片剂，在体内崩解时限较长(27-52分钟)，生物利用率较低，一定程度上讲反而降低了应有的疗效。还因为绞股蓝总甙味苦，不宜制成液体口服，而片剂的生产工艺须经混粉、制粒、选粒、压片、包衣等繁琐程序，工艺复杂、周期较长、生产成本较高。所以，对于绞股蓝总甙这种药，选择一个较佳的剂型一直是制药行业

想解决而又没能实现的一个课题。

本发明的任务就是根据上述背景技术中所提的不足，而提供一种在体内崩解时间短、生物利用率和疗效较高且又不苦口的绞股蓝总甙新剂型及其相应的制备工艺。

完成上述发明任务的技术解决方案是这样的：该软胶囊包括囊壳和囊化液，其中囊壳是由明胶、丙三醇、聚乙二醇-400、蒸馏水和尼泊金甲脂组成，五种组份的重量百分比依次为46.2:16.27:2.32:34.84:0.37；囊化液是由绞股蓝总甙、聚乙二醇-400和丙二醇组成，其重量百分比依次为20:72:8。其制备工艺是；1. 按量取明胶与相当于明效0.5-1.4倍的蒸馏水进入夹层不锈钢水浴锅内，控制温度在10-21℃下搅拌，明胶粒膨胀后加热至50-71℃使其融溶并过滤，滤液中再加入聚乙二醇-400、丙三醇及尼泊金甲脂混匀配制成囊壳液。2. 按量取绞股蓝细粉在不锈钢水浴锅内与聚乙二醇-400和丙二醇混合，并搅拌加热至62-98℃，待绞股蓝细粉溶解后即成囊化液。3. 将配制好的囊壳液及囊化液在软胶囊机中制成药粒。

本发明由于采用了新的剂型和配方组成的物料优选，既保留了绞股蓝总甙的药用价值，又克服了绞股蓝总甙片剂的种种不足，其在人体内崩解时限大大缩短，生物利用率和疗效均有提高，且利于口服和长期存放。其制备工艺简单可行，生产周期缩短近一半，降低了生产成本，是目前较理想的绞股蓝总甙新剂型。

现结合实施例对本发明做一详细描述。

以下所述组份均以重量百分数(%)表示。

1. 将绞股蓝总甙粉碎至粒度为200目以上待用。

2. 取72份聚乙二醇-400和8份丙二醇在容器内充分混合，另取20份绞股蓝细粉置入夹层不锈钢水浴锅内，再加入聚乙二醇-400和丙二醇的混合液搅拌加热至70-94℃，待绞股蓝细粉充分溶解后趁热过滤成为囊化液。该囊化液静置48小时或减压脱泡待用。

3. 取46.2份明胶粒置入附有搅拌减压装置的不锈钢水浴锅中，再加入34.84份的蒸馏水不断搅拌，此时温度应掌握在10-19℃范围内，待明胶粒充分膨胀后加热至55-68℃，使明胶粒在搅拌中全部溶融并趁热过滤。在搅拌滤液的同时加入2.32份聚乙二醇-400、16.27份的丙三醇和0.37份的尼泊金甲脂混合均匀，保温静置脱泡后成为囊壳液待用。该囊壳液的粘度应掌握在35-40毫泊内。

4. 将配制好的囊壳液和囊化液采用旋转模法在软胶囊成型机内制成橄榄状或圆球形药粒。

5. 制成的药粒再经干燥、打光即成。

6. 每粒软胶囊药粒中的囊化液应重0.3克，内含绞股蓝总甙60毫克，应为标示量的90.0-110.0%。

本发明所述各组份的物料优选及其作用：

1. 选择聚乙二醇-400 做为囊化液的溶剂，其特点是它具有良好的生物利用度，由其制成的胶丸可获得良好的血药浓度，可使药物更好地被吸收利用。绞股蓝总甙在聚乙二醇中有较高的溶解度，据试验1毫升聚乙二醇可溶解500毫克绞股蓝总甙。还因为聚乙二醇在通常环境下不易氧化、酸败，易与肠胃液混合，使溶解其中的药物更有效地被释放和吸收，特别是低分子量的如聚乙二醇-400在胃肠道吸收后大部分由尿中原形排出。聚乙二醇虽可与水混合但对囊壳来说并无溶解作用。

2. 为了防止聚乙二醇吸收囊壳中的水份而使囊壳硬化，在囊化液中加入丙三醇即可解决，可调节囊化液与囊壳之间的水份双向平衡。

3. 选用丙三醇的目的是因为单以明胶为软胶囊壳材料时不能满足柔韧性的要求，加入增塑剂丙三醇即可使囊壳具有适合的弹性。

4. 尼泊金甲脂：因为明胶为蛋白质物质，做成的囊壳在存放过程中容易产生霉变，而尼泊金甲脂的防腐效果相当于苯甲酸钠的十倍，所

以在囊壳液中加入尼泊金甲脂即可起到防止囊壳霉变的作用，以利于长期存放。

5. 在囊壳液中加入适当比例的聚乙二醇-400做为崩解剂，既能与胶液混合又易于吸水，从而可加速囊壳的崩解。

本发明所述各组份的质量标准：

1. 绞股蓝总甙 符合 WS₁ Z006-93 (Z) ；
2. 聚乙二醇-400 符合 中国药典90版二部797页；
3. 丙二醇 符合 USP. NF 1990年版；
4. 明胶 符合 中国药典90版二部302页；
5. 丙三醇 符合 中国药典90版二部72页；
6. 尼泊金甲脂 符合 USP. NF 1990年版。

本软胶囊经中国人民解放军第四军医大学药理教研室进行动物试验，其药效学试验和毒理研究结论分述如下：

药效学试验结果：绞股蓝总甙软胶囊能明显降低高血脂症小鼠和大鼠血清总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LPL-C) 的含量，降低 TC、HDL 比值，还能升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 含量，对甘油三酯 (HG)、低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 无明显影响，其作用与绞股蓝总甙片相似。与片剂调节血脂作用与高脂模型组比较，P 值 (显著性测验) 为：

绞股蓝总甙软胶囊 $P < 0.01$ (非常显著)

绞股蓝总甙片 $P < 0.05$ (显著)

毒理研究结果：

绞股蓝总甙囊化液 LD₅₀ (半数致死量) 值为 28.34g/kg，相当于绞股蓝总甙 5.68g/kg，95% 的可信限为 6.38-4.97g/kg，(原片剂绞股蓝总甙的小白鼠经口服的 LD₅₀ 值为 2.83g/kg)。单独测得溶剂聚乙二醇-400 的 LD₅₀ 值为 28.23g/kg；绞股蓝总甙 (用羧甲基纤维素配成混悬液) 的毒性试验与囊化液中绞股蓝总甙的含量相近。提示绞股蓝总甙囊化

液的溶剂聚乙醇-400并未增加绞股蓝总甙的毒性。

经《陕西省药品检验所检查报告书》结论证明，该软胶囊的崩解时限在8分30秒以内。

本软胶囊通过了陕西省卫生厅组织的临床论证会，确定了临床验证计划，经(95)陕药申临字第2号批文同意，正在西安医科大学第一、二附属医院及陕西省人民医院进行临床验证。